

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## QUINOXALINE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

Patent Number: JP63301874  
Publication date: 1988-12-08  
Inventor(s): ITO YOSHIKUNI; others: 06  
Applicant(s): FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD  
Requested Patent:  JP63301874  
Application Number: JP19880052430 19880304  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07D241/44  
EC Classification:  
Equivalents:

---

### Abstract

---

**NEW MATERIAL:** A quinoxaline derivative expressed by formula I [R<1> and R<2> are each H or halogen; R<3> is a (lower)alkyl which may have one or more proper substituent group; R<4> is (protected)carboxy; A is O or S; Z is lower alkylene] and salt thereof.

**EXAMPLE:** Ethyl 2-(3-benzyl-1,2-dihydro-2-thioxoquinoxaline-1-yl)acetate.

**USE:** The aimed derivative exhibits aldose reductase inhibiting activity and is effective e.g. to remedy for diabetes complication such as corneal wound healing defect, cataract, nervous disease cell membrane disease or renal disease.

**PREPARATION:** For example, a compound expressed by formula II or salts thereof are reacted with a compound expressed by formula III (X is an eliminating group) or salt thereof to afford the compound expressed by formula I or as other method, a compound expressed by formula IV or salts are reacted with a thioxo group introducing agent to provide the compound expressed by formula I.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

## ⑯ 公開特許公報 (A)

昭63-301874

⑮ Int. Cl.  
C 07 D 241/44  
// A 61 K 31/495

識別記号  
AAA  
ABL  
ADP

厅内整理番号  
6529-4C

⑯ 公開 昭和63年(1988)12月8日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全16頁)

⑯ 発明の名称 キノキサリン誘導体およびその製造法

⑯ 特願 昭63-52430

⑯ 出願 昭63(1988)3月4日

優先権主張 ⑯ 1987年3月27日 ⑯ イギリス(GB)⑯ 8707413

⑯ 1987年11月30日 ⑯ イギリス(GB)⑯ 8728021

⑯ 発明者 伊藤 義邦 茨城県つくば市吾妻4丁目14-5

⑯ 発明者 並木 隆之 茨城県つくば市梅園2丁目15-2

⑯ 発明者 岡田 達 茨城県つくば市並木4丁目13-1

⑯ 発明者 澤田 弘造 茨城県つくば市稻荷前9-6

⑯ 発明者 馬場 幸久 茨城県つくば市梅園2丁目15-2

⑯ 発明者 矢田部 巧 茨城県つくば市松代2丁目25-10

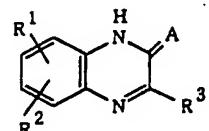
⑯ 発明者 橋本 真志 茨城県つくば市竹園2丁目11-6

⑯ 出願人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地

⑯ 代理人 弁理士 青木 高

## 明細書

2) (a) 式:

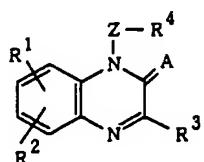


## 1. 発明の名称

キノキサリン誘導体およびその製造法

## 2. 特許請求の範囲

1) 式:

[式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ水素またはハロゲン、R<sup>3</sup> は適当な置換基を1個以上を有していてよいアル(低級)アルキル基、R<sup>4</sup> はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

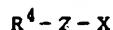
A は酸素原子またはイオウ原子を意味する、

Z は低級アルキレン基を意味する]で示される化合物およびその塩類。

[式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ水素またはハロゲン、R<sup>3</sup> は適当な置換基を1個以上を有していてよいアル(低級)アルキル基、

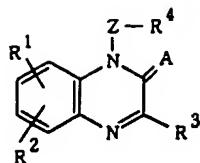
A は酸素原子またはイオウ原子を意味する]

で示される化合物またはその塩類を、式:

[式中、R<sup>4</sup> はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

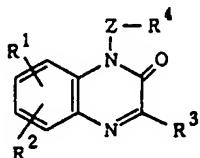
Z は低級アルキレン基、

X は脱離する基を意味する]で示される化合物またはその塩類と反応させて、式:

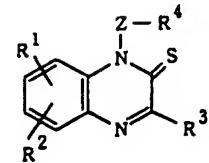


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、AおよびZはそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩類を得るか、または

(b) 式:

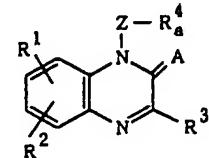


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびZはそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩類をテオキソ基導入剤と反応させて、式:



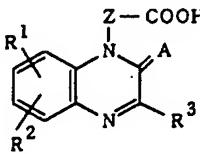
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびZはそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩類を得るか、または

(c) 式:

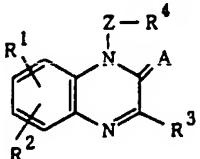


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、AおよびZはそれぞれ前と同じ意味であり、

R<sup>4</sup>は保護されたカルボキシ基を意味する)で示される化合物またはその塩類からカルボキシ保護基を脱離せしめて、式:



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、AおよびZはそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする、式:



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、AおよびZはそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩類の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

この発明は新規キノキサリン誘導体に関する。さらに詳細には、この発明はアルドースリダクターゼ阻害活性を有する新規キノキサリン誘導体

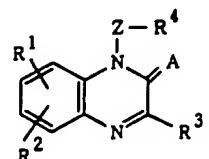
およびその塩類、それらの製造法、およびそれらを含有する医薬組成物に関する。

すなわち、この発明の一つの目的は、新規かつ有用なキノキサリン誘導体およびその塩類を提供することである。

この発明のもう一つの目的は、キノキサリン誘導体およびその塩類の製造法を提供することである。

この発明のさらにもう一つの目的は、有効成分として前記キノキサリン誘導体またはその塩類を含有する医薬組成物を提供することである。

この発明の新規キノキサリン誘導体は下記一般式で示すことができる。



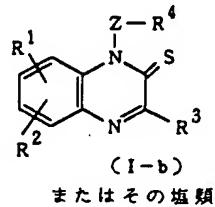
(I)

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素またはハロゲン、

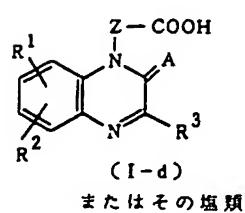
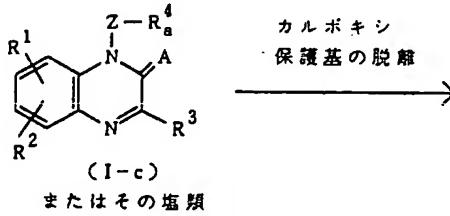
$R^3$  は適当な置換基を1個以上を有していてよいアル(低級)アルキル基、  
 $R^4$  はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、  
A は酸素原子またはイオウ原子、  
乙は低級アルキレン基を意味する]。

目的化合物(I)の好適な塩類は常用の医薬として許容される塩類であり、無機塩基との塩、その例として、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩、その例として、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩、例えばアルギニン等の塩基性アミノ酸との塩等のような塩基との塩が挙げられる。

この発明に従って、目的とするキノキサリン誘導体(I)およびその塩類は下記製造法によって製

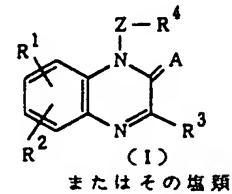
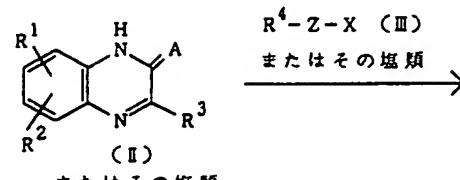


### 製造法 3

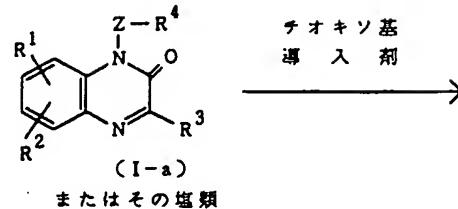


造することができる。

## 製造法 1



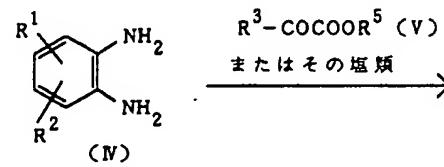
## 製造法 2



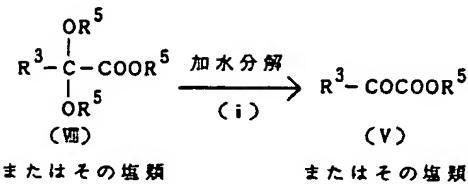
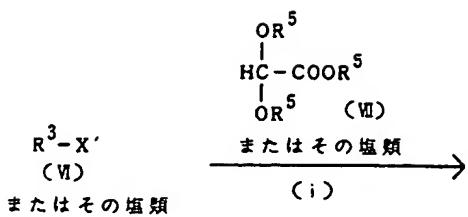
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、AおよびZはそれぞれ前と同じ意味であり、 $R_a^4$ は保護されたカルボキシ基、Xは脱離する基を意味する)。

上記製造法1の原料化合物(Ⅱ)には新規化合物が含まれており、そのような新規化合物は、例えば、下記方法またはこれに類似の方法または常法により製造することができる。

### 製造法 A



## 製造法 B



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は前と同じ意味であり、 $\text{R}^5$  は低級アルキル基、 $\text{X}'$  は脱離する基を意味する)。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例を以下詳細に説明する。

1.2-ジクロロエチル、1.2-ジプロモエチル、2.2-ジクロロエチル、トリフルオロメチル、1.2.2-トリクロロエチル、ペンタフルオロエチル等のモノまたはジまたはトリまたはテトラまたはペンタハロ(低級)アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基、フェニル基等のような適当な置換基1個以上を有していてもよい。このような意味におけるアル(低級)アルキル基の好ましい例としてはフェニル( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルキル基、ナフチル( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルキル基、ならびに、ハロゲン、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル基、トリハロ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルキル基、ペンタハロ( $\text{C}_2-\text{C}_4$ )アルキル基およびフェニル基よりなる群から選択された置換基1個または2個で置換されたフェニル( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはベンジル、ナフチルメチル、4-ビフェニルメチル、4-クロロベンジル、2.3-(ま

この明細書で使用する「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1個ないし6個を意味するものとする。

好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素、沃素等が挙げられる。

好適な「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等のような直鎖または分枝鎖アルキル基が挙げられる。

好適な「アル(低級)アルキル基」としては、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルベンチル、フェニルヘキシル、ナフチルメチル、ナフチルプロピル、ベンズヒドリル、トリチル等の基が挙げられ、これらの基は前記ハロゲン、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の低級アルコキシ基、例えばクロロメチル、プロモメチル、クロロプロピル、

または2.4-または2.5-または2.6-または3.4-または3.5-ジクロロベンジル、4-クロロ-2-フルオロベンジル、4-ブロモ-2-フルオロベンジル、2-フルオロ-3(または4)-ヨードベンジル、4-ブロモ-3-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、4-メチルベンジル、4-クロロ-3-メトキシ(または3-トリフルオロメチル)ベンジル、4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンジル、3-クロロ-4-ヨード(または4-メトキシ)ベンジル、3.5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル、2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルベンジルおよび2.3.4.5.6-ペンタフルオロベンジルが挙げられる。

好適な「保護されたカルボキシ基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジ

ルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、トリチルオキシカルボニル等のニトロ基を有していてよいモノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)アルコキシカルボニル基等のようなエステル化されたカルボキシ基が挙げられ、それらの中で好ましい例としてはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基、最も好ましいものとしてはエトキシカルボニル基が挙げられる。

好適な「低級アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、プロピレン等の直鎖または分枝鎖アルキレン基が挙げられ、それらの中でより好ましい例としてはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレン基、最も好ましいものとしてはメチレン基およびメチルメチレン基が挙げられる。

好適な「脱離する基」としては、ヒドロキシ基および酸残基が挙げられ、「酸残基」の好適な例としては、例えば塩素、臭素、沃素等のハロゲ

級)アルカン酸の低級アルキルエステル、例えばメタンスルホン酸エトキシカルボニルメチル、メタンスルホン酸1-エトキシカルボニルエチル、ベンゼンスルホン酸エトキシカルボニルメチル、ベンゼンスルホン酸1-エトキシカルボニルエチル、トルエンスルホン酸エトキシカルボニルメチル、トルエンスルホン酸1-エトキシカルボニルエチル等のスルホン酸の低級アルコキシカルボニル(低級)アルキルエステル等が挙げられる。

この反応は、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばカルシウム等のアルカリ土類金属、例えば水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、例えば水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド等のアルカ

ン、例えばメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ基等が挙げられるが、それらの中で好ましい例はハロゲンである。

この発明のキノキサリン誘導体(I)の製造法を以下詳細に説明する。

#### 製造法1

化合物(I)またはその塩類は、化合物(II)またはその塩類を化合物(III)またはその塩類と反応させることにより製造することができる。

化合物(II)および(III)の好適な塩類としては、化合物(I)について例示した塩類と同じ塩類が挙げられる。

この製造法で使用する化合物(III)の好ましい例としては、例えばクロロ酢酸メチル、プロモ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル、プロモ酢酸エチル、プロモ酢酸プロピル、クロロ酢酸第三級ブチル、3-クロロプロピオン酸エチル、3-プロモプロピオン酸エチル、2-クロロプロピオン酸エチル、2-プロモプロピオン酸エチル等のハロ(低

級)アルカン酸の低級アルキルエステル、例えばメタンスルホン酸ナトリウム等のアルカン酸のアルカリ金属塩、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、例えばピリジン、ルチジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン化合物、キノリン等の有機塩基または無機塩基の存在下に行うことができる。

この反応は通常、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、プロパン、ヒリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

#### 製造法2

化合物(I-b)またはその塩類は、化合物(I-a)またはその塩類をチオキソ基導入剤と反応させることにより製造することができる。

化合物(I-a)および(I-b)の好適な塩類としては、化合物(I)の塩類と同じものが挙げられる。

好適なチオキソ基導入剤としては五族化焼等が挙げられる。

この反応は通常、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、プロパノール、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

### 製造法3

化合物(I-d)またはその塩類は、化合物(I-c)からカルボキシ保護基を脱離することにより製造することができる。

化合物(I-d)の好適な塩類としては、化合物(I)の塩類と同じものが挙げられる。

脱離反応は塩基または酸の存在下における加水分解によって行うことができ、好適な塩基としては、製造法1で挙げたような無機塩基が挙げられる。

好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピ

オン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸および例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、過酸等の無機酸が挙げられる。

この反応は通常、水、アセトン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、プロパノール、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われ、さらにこの反応に使用する塩基または酸が液体である場合には、それも溶媒として使用することができる。

反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

新規原料化合物(II-a)およびそれらの中間体の製造法AおよびBを以下詳細に説明する。

### 製造法A

化合物(II-a)またはその塩類は、化合物(IV)またはその塩類を化合物(V)またはその塩類と反応させることにより製造することができる。

化合物(IV)および(V)の好適な塩類としては、

化合物(I)の塩類と同じものが挙げられる。

この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

### 製造法B-(i)

化合物(IV)またはその塩類は、化合物(V)またはその塩類を化合物(VI)またはその塩類と反応させることにより製造することができる。

化合物(VI)、(VII)および(VIII)の好適な塩類としては、化合物(I)の塩類と同じものが挙げられる。

この反応は、例えばn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等の存在下に行うのが好ましい。

この反応は通常、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルのような溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。

反応温度は特に限定されず、通常冷却下、常温または加熱下に反応が行われる。

### 製造法B-(ii)

化合物(V)またはその塩類は化合物(IV)またはその塩類を加水分解することにより製造することができる。

この反応は製造法3と実質的に同様にして行うことができる。

上記製造法1ないし3および製造法AおよびBで得られた化合物は、例えば抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別晶出、再結晶等の常法により単離、精製することができる。

このようにして製造された目的化合物(I)は所

望に応じて常法によりその塩類に変化させることができること。

新規キノキサリン誘導体(I)およびその塩類はアルドースリダクターゼ阻害活性を有し、例えば、角膜創傷治癒欠陥、白内障、神経障害、網膜障害、腎障害のような糖尿病合併症、とりわけ白内障および神経障害治療のための薬物として有用であることが見出された。

キノキサリン誘導体(I)の代表例のアルドースリダクターゼ阻害活性値を下記に示す。

(A) 試験管内試験

(1) 酵素定量法

0.5M 酢酸塩緩衝液(pH6.2)	0.1 ml
2.0M 硫酸リチウム	0.2 ml
下記(3)のこの発明の化合物(生理食塩水溶液に溶解)	0.1 ml
酵素溶液[アルドース還元酵素溶液、下記(2)のように調製]	0.5 ml
60mM D,L-グリセルアルデヒド	0.05ml
2.5mMニコチンアミド・アデニン・ジスクレオチド・酢酸塩(還元型)(NADPH)	0.05ml

この発明の化合物の濃度を表わす。

試験化合物	IC <sub>50</sub> (M)
化合物A	4.9×10 <sup>-9</sup>

(B) 生体内試験

坐骨神経中ソルビトール蓄積に対する抑制効果

(1) 試験法

生後6週齢のスプラグ・ドワリー(Sprague-Dawley)系雄性ラットを24時間絶食させ、次いで2mMクエン酸塩緩衝液(pH4.5)に溶解したストレブトゾトシン(75mg/kg)の腹腔内注射(2mg/kg)により糖尿病に罹患させた。

ストレブトゾトシン注射7日後、尾静脈から採血して血中グルコース値を測定した。血中グルコース値が300mg/dlを超えるラットをストレブトゾトシン誘発糖尿病動物として使用した。

糖尿病動物をA群とB群との2群に無作為分割した。薬物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、A群の各ラットに1日1回、5日間経口投

与記反応液を35°Cで2分間反応させ、自動反応速度分析装置(Automatic Reaction Rate Analyser)Model LKB-8600(商標、LKB プロデューサー A. B. 社製)を用いてNADPH量減少を測定した。1分間当たり吸収変化0.001における酵素活性を1単位として取った。

(2) 酵素溶液調製法

家兔の眼を摘出し、水晶体を集め、水晶体を3容の蒸留水と4°Cで均質化し、(以下の操作もすべて4°Cで実施)、10,000Gで60分間遠心分離した。上澄液を0.05M食塩水溶液2lに対して透析し、透析溶液を酵素溶液として使用した。

(3) 試験化合物

① 2-[3-(2-フルオロ-4-ヨードベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸(以下化合物Aと略称)。

(4) 試験結果

試験結果を下記表に示す。IC<sub>50</sub>値(M)はアルドースリダクターゼ活性が50%抑制される場合の

とした(以下薬物処理糖尿病動物と呼称)。

B群の各ラットおよび正常の各ラットに0.5%メチルセルロース水溶液担体を投与した(以下無処理糖尿病ラットおよび対照とそれぞれ呼称)。

薬物または担体最終投与6時間後に動物を屠殺して坐骨神経中ソルビトール含有量を定量した。坐骨神経中ソルビトール蓄積に対する薬物の抑制百分率を下記のように計算した。

$$I(\%) = \left( \frac{S - S_D}{S - N} \right) \times 100$$

I: 抑制百分率

S: 無処理糖尿病ラットの坐骨神経中ソルビトール含有量

S<sub>D</sub>: 薬物処理糖尿病ラットの坐骨神経中ソルビトール含有量

N: 対照ラットの坐骨神経中ソルビトール含有量

(2) 試験化合物

① 化合物A

## (3) 試験結果

試験化合物 (薬物)	投与量 (mg/kg)	I (%)
化合物 A	32	107

医薬組成物はこの発明の有効化合物、すなわち化合物(I)またはその塩類を、外用、内用および局所投与に適した有機もしくは無機担体または/および賦形剤と共に含有する固体製剤、半固体製剤および液体製剤のような種々の形で提供される。この有効化合物は無毒性の薬理的に許容される助成分と組合わせて錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、液剤、エマルジョン、懸濁液等のような投与形態で使用される。そのような助成分の例としては、例えば水、グルコース、乳糖、ゼラチン、マンニットール、でん粉ベースト、マグネシウムトリシリケート、コーンスター、ケラチン、コロイドシリカ、ポテトでん粉、尿素等の、固体製剤、半固体製剤、液体製剤に有效地に利用されうるものが挙げられる。さらに安定剤、增量

剤、着色剤および芳香剤のような助剤も組合わせて使用してよい。この発明の医薬組成物はまた、有効成分が保存されるように保存剤を含有してもよい。この発明の組成物は当該糖尿病の経過または実際の条件に対して望ましい治療効果を發揮するのに十分な量の有効化合物を含有していなければならない。

医薬組成物を人に適用する場合には、静脈注射、筋肉注射または経口投与により投与するのが望ましい。それぞれの有効化合物の投与量は治療すべき患者の年齢および/または症状によって変化する。しかしながら一般的には、医薬製剤は単位投与形態当たり有効化合物約50mg、100mg、250mg、500mg、1000mgを含有し、人または動物に体重当たり0.1-100mg/kgが1日当たりに投与される。

以下製造例および実施例に従ってこの発明をさらに詳細に説明する。

## 製造例 1

o-フェニレンジアミン(108mg)および2-オキソ-3-フェニルプロピオン酸メチル(178

mg)のエタノール(15ml)中混合物を2時間攪拌、還流する。冷却後、沈殿を遠取し、エタノールで洗浄して、3-ベンジル-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン(170mg)を得る。

mp : 198-200°C

IR (スジョール) : 1650 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.10 (2H, s), 7.0-7.80 (9H, m), 12.30 (1H, プロ-β s)

## 製造例 2

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

(1) 3-(3,4-ジクロロベンジル)-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン。

IR (スジョール) : 1660 cm<sup>-1</sup>

(2) 3-(4-クロロベンジル)-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン。

IR (スジョール) : 1660, 1600, 1555 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.13 (2H, s), 7.27-7.74 (8H, m)

(3) 3-(4-プロモ-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン。

mp : 228-230°C

IR (スジョール) : 1655, 750 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.22 (2H, s), 7.1-7.4 (5H, m), 7.48 (1H, dt, J=7, 1.5Hz), 7.77 (1H, dd, J=7, 1.5Hz)

(4) 3-(2-フルオロ-4-ヨードベンジル)-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン。

mp : 230°C

IR (スジョール) : 1670, 1605, 1575 (sb),

1565 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.13 (2H, s), 7.05-7.70 (7H, m), 12.45 (1H, br s)

(5) 1,2-ジヒドロ-3-(4-メトキシベンジル)キノキサリン-2-オン。

mp : 191-192°C

IR (スジョール) : 1660, 1600, 1555, 1505 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.75 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.5Hz), 7.41 (2H, d, J=8.5Hz), 7.23-7.53 (3H, m), 7.84 (1H, m), 12.31 (1H, プロ-β s)

(6) 1,2-ジヒドロ-3-(4-メチルベンジル)キノキサリン-2-オン。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.26 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.1-7.3 (6H, m), 7.49 (1H, dt, J=2, 8Hz), 7.74 (1H, dd, J=2, 8Hz)

(7) 1,2-ジヒドロ-3-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンジル)キノキサリン-2-オン。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.82 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.0-7.7 (7H, m)

(8) 3-ベンジル-6,7-ジクロロ-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.30 (1H, s), 4.31 (2H, s), 7.32 (5H, s), 7.45 (1H, s), 7.95 (1H, s)

(9) 3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン。

IR (ヌクル) : 1660, 1600, 1560, 1220, 880, 720 cm<sup>-1</sup>

(10) 3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-6-クロロ-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン。

IR (ヌクル) : 1660, 1600, 1560, 1220, 880, 720 cm<sup>-1</sup>

(11) 3-(4-ビフェニリルメチル)-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン。

mp : 244-245°C

IR (ヌクル) : 1665, 1660, 1610, 1600, 1560, 1485 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.32 (2H, s), 7.20-7.86 (13H, m)

(以下省略)

### 製造例 3

(1) テトラヒドロフラン (20mL) 中リチウムジイソプロピルアミド (0.05M) 溶液に、ジメトキシ酢酸メチル (6.7g) を攪拌下-78°Cで滴下し、混合物を同温で30分間攪拌する。この混合物に臭化4-ブロモ-2-フルオロベンジル (10.72g) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液を攪拌下-78°Cで滴下し、混合物を室温で4時間攪拌する。反応混合物を10%塩酸 (100mL) 中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および水で洗浄し、乾燥する。溶媒を留去して得る残渣をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付す。n-ヘキサンと酢酸エチルとの混液 (5:1) で溶出して、3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2,2-ジメトキシプロピオン酸メチル (8.72g) を得る。

IR (ε-τ) : 1750, 1210 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.16 (2H, s), 3.35 (6H, s), 3.70 (3H, s), 7.0-7.3 (3H, m)

(2) 3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニ

ル)-2,2-ジメトキシプロピオン酸メチル (2.18g) およびギ酸 (10mL) の混合物を攪拌下70°Cに70分間加热する。冷却後、溶媒を減圧下に留去して得る残渣をイソプロピルエーテルとn-ヘキサンとの混液から再結晶して、3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-オキソプロピオン酸メチル (1.76g) を得る。

IR (ヌクル) : 1740, 1260, 1055 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.88 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.09 (1H, t, J=9Hz), 7.15-7.4 (2H, m)

### 製造例 4

(1) 2-フルオロ-4-ヨードトルエン (9g)、沃化ペンタフルオロエーテル (25g)、銅 (8.7g) およびピリジン (40mL) の混合物をオートクレープ中120°C、20時間攪拌する。冷却後、反応混合物を酢酸エチル (75mL) とジエチルエーテル (75mL) との混合物中に注ぐ。銅を滤去する。滤液を希塩酸水溶液および水で洗浄して乾燥する。溶媒を留去して、2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルトルエン (5.40g) を得る。

bp : 44°/10 mmHg

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1590, 1515, 1090, 885, 870.

820 cm<sup>-1</sup>

(2) 2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルトルエン (4.7 g)、N-ブロモスクシンイミド (3.6 g) および過酸化ジベンゾイル (0.25 g) の四塩化炭素 (40 mL) 中混合物を2時間攪拌、還流する。冷却後、沈殿を滤去する。滤液を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄して乾燥する。溶媒を留去して、臭化2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルベンジル (4.25 g) を得る。

bp : 85°/22 mmHg

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.52 (2H, s), 7.28-7.61

(3H, m)

#### 製造例5

製造例3-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2,2-ジメトキシ-3-(2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルフェニル)プロピオン

IR (ヌメル) : 1670 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ) : 4.30 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=8.5Hz), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.5Hz)

(2) 1,2-ジヒドロ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)キノキサリン-2-オ

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.28 (2H, s), 7.21-7.34 (2H, m), 7.48-7.62 (2H, m)

(3) 1,2-ジヒドロ-3-(2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルベンジル)キノキサリン-2-オ

IR (ヌメル) : 1680, 1615, 1585 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.31 (2H, s), 7.23-7.70 (7H, m)

#### 実施例1

水素化ナトリウム (1.15 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 中懸濁液に、3-ベンジル-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オ (4.53 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を攪拌下0°Cで

酸メチル。

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1750, 1585, 1090 cm<sup>-1</sup>

(2) 2-ジメトキシ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)プロピオン酸メチル。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.25 (2H, s), 3.36 (6H, s),

3.80 (3H, s)

#### 製造例6

製造例3-(2)と同様にして下記化合物を得る。

(1) 3-(2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルフェニル)-2-オキソプロピオン酸メチル。

(2) 2-オキソ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)プロピオン酸メチル。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.96 (3H, s), 4.29 (2H, s)

#### 製造例7

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

(1) 7-クロロ-1,2-ジヒドロ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)キノキサリン-2-オ

滴下し、混合物を室温で1時間攪拌する。この混合物にブロモ酢酸エチル (4.80 g) を攪拌下0°Cで滴下し、混合物を室温で1.5時間攪拌する。テトラヒドロフランを留去して得る残渣を希塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗して乾燥する。溶媒を減圧下に留去して得る残渣をジエチルエーテルから再結晶して、2-(3-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル)酢酸エチル (4.00 g)を得る。

mp : 105-107°C

IR (ヌメル) : 1740, 1650, 1220, 1000 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.25 (3H, t, J=7Hz), 4.20

(2H, q, J=7Hz), 4.25 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.83-7.90 (9H, m)

#### 実施例2

2-(3-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル)酢酸エチル (2.0 g) および五硫化磷 (2.75 g) のトルエン (120 mL) 中混合物を4時間攪拌、還流する。冷却後、

トルエンを留去して得る残渣をシリカゲルを使用するクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出して、2-(3-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル)酢酸エチル(1.0g)を得る。

mp : 127-128°C

IR (ヌメル) : 1730, 1600, 1580, 1220, 1200,

750, 720  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1.30 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.87 (2H, s), 5.60 (2H, s), 7.06-8.00 (9H, m)

#### 実施例3

2-(3-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル)酢酸エチル(1g)および1N水酸化ナトリウム(5mL)のメタノール(50mL)中混合物を室温で1時間放置する。溶媒を留去して得る残渣を希塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥する。溶媒を減圧下に留去して得る残渣をエタノールから再結晶して、2-(3-ベンジル-1,2-

(2H, s), 4.23 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 7.05 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.23-7.40 (5H, m), 7.51 (1H, ddd,  $J=2, 8, 10\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ )

(3) 2-[3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

mp : 132-133°C

IR (ヌメル) : 1730, 1660, 1220, 750  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1.27 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, s), 5.01 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.1-7.4 (4H, m), 7.50 (1H, dt,  $J=8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8, 1.5\text{Hz}$ )

(4) 2-[3-(2-フルオロ-4-ヨードベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1.28 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, s), 5.02 (2H, s), 7.04-7.83 (7H, m)

-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル)酢酸(0.70g)を得る。

mp : 245°C(分解)

IR (ヌメル) : 2650, 1740, 1620  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{DMSO-d}_6, \delta$ ) : 4.20 (2H, s), 5.00 (2H, s), 7.20-8.00 (9H, m)

#### 実施例4

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2-[3-(3,4-ジクロロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 1740, 1655, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1.24 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.97 (2H, s), 6.91-7.90 (7H, m)

(2) 2-[3-(4-クロロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

IR (ヌメル) : 1740, 1650, 1605, 1592  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1.25 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.24

(5) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メトキシベンジル)-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

mp : 112-113°C

IR (ヌメル) : 1745, 1650, 1605, 1510  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.22 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.98 (2H, s), 6.83 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.01-7.53 (3H, m), 7.87 (1H, m)

(6) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メチルベンジル)-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

NMR ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1.23 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.30 (3H, s), 4.23 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.26 (2H, s), 4.98 (2H, s), 7.0-7.6 (7H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=2, 9\text{Hz}$ )

(7) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンジル)-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 3.83 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.23 (2H, q, J=7Hz), 4.95 (2H, s), 6.8-7.8 (7H, m) (8) 2 - [ 3 - ( 3 - ベンジル - 6, 7 - ジクロロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソキノキサリン - 1 - イル ) 酢酸エチル, (9) 2 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) - 7 - クロロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソキノキサリン - 1 - イル ] 酢酸エチル, mp : 189-190°C IR (スジョ-ル) : 1735, 1660, 1600, 1220, 620 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 7.75-7.03 (6H, m), 4.95 (2H, s), 4.27 (2H, q, J=7Hz), 4.25 (2H, s), 1.30 (3H, t, J=7Hz) (10) 2 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) - 6 - クロロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソキノキサリン - 1 - イル ] 酢酸エチル, mp : 132-133°C IR (スジョ-ル) : 1740, 1655 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 4.23 (2H, q, J=7Hz), 4.55 (2H, s), 5.58 (2H, s), 7.08-7.97 (7H, m)

(2) 2 - [ 3 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - テオキソキノキサリン - 1 - イル ] 酢酸エチル, IR (スジョ-ル) : 1735 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.27 (3H, t, J=7Hz), 4.26 (2H, q, J=7Hz), 4.60 (2H, s), 5.62 (2H, s), 7.20-7.47 (6H, m), 7.57 (1H, ddd, J=2, 8, 10Hz), 7.91 (1H, dd, J=2, 8Hz)

(3) 2 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - テオキソキノキサリン - 1 - イル ] 酢酸エチル, mp : 117-119°C (分解)

IR (スジョ-ル) : 1750, 1370, 1230, 1185, 1165, 1140, 760 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.30 (3H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.56 (2H, s), 5.68 (2H, br s), 7.0-7.3 (4H, m), 7.40 (1H, t,

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.27 (3H, t, J=7Hz), 4.25 (2H, q, J=7Hz), 4.27 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=9Hz), 7.16-7.28 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.81 (1H, d, J=2Hz) (11) 2 - [ 3 - ( 4 - ピフェニリルメチル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソキノキサリン - 1 - イル ] 酢酸エチル, mp : 137°C IR (スジョ-ル) : 1745, 1650, 1605, 1590, 1490 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.19 (3H, t, J=7.10Hz), 4.15 (2H, q, J=7.10Hz), 4.22 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.30-7.86 (13H, m)

#### 実施例5

実施例2と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2 - [ 3 - ( 3, 4 - ジクロロベンジル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - テオキソキノキサリン - 1 - イル ] 酢酸エチル, IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1745 cm<sup>-1</sup>

J=7Hz), 7.58 (1H, t, J=7Hz), 7.82 (1H, t, J=7Hz)

(4) 2 - [ 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードベンジル ) - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - テオキソキノキサリン - 1 - イル ] 酢酸エチル, mp : 134-136°C

IR (スジョ-ル) : 1740, 1230, 1180, 1140, 750 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.29 (3H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=7Hz), 4.57 (2H, s), 5.66 (2H, s), 6.95-7.85 (7H, m)

(5) 2 - [ 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - テオキソキノキサリン - 1 - イル ] 酢酸エチル, mp : 130°C

IR (スジョ-ル) : 1725, 1600, 1580, 1535, 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 3.77 (3H, s), 4.25 (2H, q, J=7.2Hz), 4.58 (2H, s), 5.62 (2H, d, J=7.2Hz), 6.82 (2H, d, J=7.2Hz)

J=8.6Hz), 7.38 (2H,d,J=8.6Hz), 7.18-7.60 (3H,m), 7.92 (1H,m)

(6) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メチルベンジル)-2-テオキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.26 (3H,t,J=7Hz), 2.30 (3H,s), 4.25 (2H,q,J=7Hz), 4.62 (2H,s), 5.64 (2H,s), 7.1-7.6 (7H,m), 7.91 (1H, dd,J=2, 8Hz)

(7) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンジル)-2-テオキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.25 (3H,t,J=7Hz), 3.83 (3H,s), 4.25 (2H,q,J=7Hz), 4.58 (2H,s), 5.60 (2H,s), 6.80-8.0 (7H,m)

(8) 2-(3-ベンジル-6,7-ジクロロ-1,2-ジヒドロ-2-テオキソキノキサリン-1-イル)酢酸エチル。

(9) 2-[3-(4-プロモ-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-チ

オキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

mp : 180-181°C

IR (ヌメル) : 1740, 1600, 1570, 1540, 1230, 1140, 720 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.32 (3H,t,J=7Hz), 4.31 (2H,q,J=7Hz), 4.54 (2H,s), 5.57 (2H,br s), 7.08-7.76 (6H,m)

(10) 2-[3-(4-プロモ-2-フルオロベンジル)-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-テオキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

mp : 159-161°C

IR (ヌメル) : 1740, 1600, 1555, 1220, 1200, 1170, 720 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.30 (3H,t,J=7Hz), 4.28 (2H,q,J=7Hz), 4.55 (2H,s), 5.61 (2H,br s), 7.08-7.81 (6H,m)

(11) 2-[3-(4-ビフェニリルメチル)-1,2-ジヒドロ-2-テオキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

mp : 151°C

IR (ヌメル) : 1740, 1600, 1580, 1545, 1490 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.27 (3H,t,J=7.10Hz), 4.26 (2H,q,J=7.10Hz), 4.69 (2H,s), 5.64 (2H,ブローブs), 7.12-7.96 (13H,m)

#### 実施例 6

実施例3と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2-(3-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-テオキソキノキサリン-1-イル)酢酸。

mp : 220°C(分解)

IR (ヌメル) : 1720, 1650 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.60 (2H,t,J=24Hz), 5.70 (2H,s), 7.20-8.00 (9H,m)

(2) 2-[3-(3,4-ジクロロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-テオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 208-210°C

IR (ヌメル) : 1710, 1600, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.56 (2H,s), 5.62 (2H,s), 7.30-7.78 (7H,m)

(3) 2-[3-(4-クロロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 252°C

IR (ヌメル) : 1745, 1625, 1600, 1590 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.17 (2H,s), 5.01 (2H,s), 7.34-7.50 (6H,m), 7.59 (1H,ddd,J=1, 8, 9Hz), 7.80 (1H,dd,J=1, 8Hz)

(4) 2-[3-(4-クロロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-テオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 191°C

IR (ヌメル) : 1710, 1600, 1550 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.55 (2H,s), 5.66 (2H,s), 7.31-7.91 (8H,m)

(5) 2-[3-(4-プロモ-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : >245°C

IR (ヌメル) : 1750, 1620, 1585 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.20 (2H.s), 5.03 (2H.s), 7.3-7.4 (3H.m), 7.4-7.55 (2H.m), 7.60 (1H.t, J=7Hz), 7.72 (1H.d, J=7Hz)

(6) 2-[3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 197-198°C (分解)

IR (スジョ-ル) : 1735, 1190 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.50 (2H.s), 5.70 (2H.s), 7.2-7.9 (7H.m)

(7) 2-[3-(2-フルオロ-4-ヨードベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 192-194°C

IR (スジョ-ル) : 1730, 1600, 1550, 1170 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.34 (1H.ブロ-F s), 4.50 (2H.s), 5.69 (2H.s), 7.07-7.82 (7H.m)

(8) 2-[3-(2-フルオロ-4-ヨードベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.70 (3H.s), 4.49 (2H.s), 5.65 (2H.ブロ-F s), 6.84 (2H.d, J=8.1Hz), 7.28 (2H.d, J=8.1Hz), 7.52 (1H.m), 7.65-7.68 (2H.m), 7.90 (1H.m)

(11) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メチルベンジル)-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.25 (3H.s), 4.12 (2H.s), 4.99 (2H.s), 7.09 (2H.d, J=8Hz), 7.21 (2H.d, J=8Hz), 7.37 (1H.dt, J=2.8Hz), 7.45 (1H.dd, J=2.8Hz), 7.56 (1H.dt, J=2.8Hz), 7.78 (1H.dd, J=2.8Hz)

(12) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メチルベンジル)-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.24 (3H.s), 4.51 (2H.s), 5.64 (2H.s), 7.07 (2H.d, J=8Hz), 7.22 (2H.d, J=8Hz), 7.52 (1H.dt, J=2.8Hz), 7.69 (1H.dt, J=2.8Hz), 7.76 (1H.dd, J=2.8Hz), 7.89 (1H.dd, J=2.8Hz)

mp : 242°C

IR (スジョ-ル) : 2650, 1755, 1620, 1600,

1590 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.18 (2H.s), 5.02 (2H.s), 7.00-7.85 (7H.m), 13.31 (1H.ブロ-F s)

(9) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メトキシベンジル)-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 231-232°C

IR (スジョ-ル) : 1750, 1740, 1620, 1580,

1510 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.70 (3H.s), 4.09 (2H.s), 4.99 (2H.s), 6.83 (2H.d, J=8.6Hz), 7.25 (2H.d, J=8.6Hz), 7.33-7.62 (3H.m), 7.80 (1H.m)

(10) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メトキシベンジル)-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 180°C

IR (スジョ-ル) : 1710, 1605, 1540, 1510 cm<sup>-1</sup>

(13) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンジル)-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 210°C (分解)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.87 (3H.s), 4.58 (2H.s), 5.68 (2H.s), 7.1-8.0 (7H.m)

(14) 2-[3-ベンジル-6,7-ジクロロ-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.53 (2H.s), 5.56 (2H.s), 7.1-7.3 (5H.m), 8.16 (1H.s), 8.25 (1H.s)

(15) 2-[3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 222-224°C

IR (スジョ-ル) : 1750, 1460, 1380, 1220, 1165, 880, 720 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.34 (1H.ブロ-F s), 4.19 (2H.s), 5.02 (2H.s), 7.29-7.76 (6H.m)

(16) 2-[3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 183-185°C

IR (スジ-4) : 1710, 1600, 1580, 1550, 1255, 1180, 1145, 830, 720  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.34 (1H, プロ-F s), 4.50 (2H, s), 5.63 (2H, s), 7.25-8.05 (6H, m)

(17) 2-[3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 189-191°C

IR (スジ-4) : 1735, 1370, 1210, 1185, 1170  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.34 (1H, プロ-F s), 4.52 (2H, s), 5.65 (2H, s), 7.53 (1H, d, J=11Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.7-7.9 (3H, m)

(18) 2-[3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

s), 7.06 (1H, d, J=2.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz)

(2) 2-[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)キノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

(3) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルベンジル)-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

IR (スジ-4) : 1745, 1665, 1608  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.22 (3H, t, J=7Hz), 4.18 (2H, q, J=7Hz), 4.33 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.33-7.75 (7H, m)

#### 実施例8

実施例2と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2-[7-クロロ-1,2-ジヒドロ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

IR (スジ-4) : 1730  $\text{cm}^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.34 (3H, t, J=7.2Hz), 4.33

mp : 230-231°C(分解)

IR (スジ-4) : 1755, 1625  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.21 (2H, s), 5.01 (2H, s), 7.3-7.8 (6H, m)

(19) 2-[3-(4-ビフェニリルメチル)-1,2-ジヒドロ-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 186-187°C(分解)

IR (スジ-4) : 1720, 1600, 1550, 1490  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.62 (2H, s), 5.70 (2H, プロ-F s), 7.30-7.95 (13H, m)

#### 実施例7

実施例1と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2-[7-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)キノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

IR (スジ-4) : 1730, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.32 (3H, t, J=7.6Hz), 4.30 (2H, q, J=7.6Hz), 4.34 (2H, s), 4.99 (2H,

(2H, q, J=7.2Hz), 4.60 (2H, s), 5.60 (2H, プロ-F s), 7.25 (1H, d, J=2.0Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.0, 8.7Hz), 7.66 (1H, d, J=8.7Hz)

(2) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.30 (3H, t, J=7Hz), 4.30 (2H, q, J=7Hz), 4.64 (2H, s), 5.68 (2H, s), 7.3-7.7 (4H, m)

(3) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルベンジル)-2-チオキソキノキサリン-1-イル]酢酸エチル。

IR (スジ-4) : 1743  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.22 (3H, t, J=7Hz), 4.20 (2H, q, J=7Hz), 4.64 (2H, s), 5.75 (2H, s), 7.48-7.88 (7H, m)

#### 実施例9

実施例3と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2-[7-クロロ-1,2-ジヒドロ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-

2-テオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

IR (ヌクル- $\nu$ ) : 1720  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 4.59 (2H, s), 5.65 (2H, s), 7.53 (1H, dd,  $J=1.8, 8.7\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ )

(2) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-2-テオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 4.62 (2H, s), 5.70 (2H, s), 7.50 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.7-7.9 (3H, m)

(3) 2-[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジルキノキサリン-1-イル]酢酸。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 4.34 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.3-7.7 (4H, m)

(4) 2-[1,2-ジヒドロ-3-(2-フルオロ-4-ペンタフルオロエチルベンジル)-2-テオキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 177°C

IR (ヌクル- $\nu$ ) : 1720  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 4.65 (2H, s), 5.70 (2H, s), 7.47-7.84 (7H, m)

(5) 2-[3-(4-ビフェニルメチル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 228-229°C

IR (ヌクル- $\nu$ ) : 1755, 1745, 1625, 1600, 1590  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 4.22 (2H, s), 5.02 (2H, s), 7.30-7.85 (13H, m)

(6) 2-[3-(3,4-ジクロロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン-1-イル]酢酸。

mp : 226-228°C

IR (ヌクル- $\nu$ ) : 1750, 1740, 1620, 1590  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 4.18 (2H, s), 5.00 (2H, s), 7.25-7.92 (7H, m)

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高志

青木  
高志